

Non-invasive blood glucose concentration determination in vivo

Patent number: DE19807939
Publication date: 1999-09-30
Inventor: ABRAHAM-FUCHS KLAUS (DE); OPPELT ARNULF (DE)
Applicant: SIEMENS AG (DE)
Classification:
- **international:** A61B5/14; G01N33/483; G01N21/00; A61B5/00
- **european:** A61B5/00R4, G01N21/31D
Application number: DE19981007939 19980225
Priority number(s): DE19981007939 19980225

Abstract of DE19807939

Light at two wavelengths (λ_1 , λ_2) is beamed into the tissue simultaneously at two distinct locations, only one wavelength being optically absorbed by glucose. Returns at both wavelengths are detected at both locations, as signals corresponding with the individual intensities. From these signals, blood glucose concentration is determined. An Independent claim is included for corresponding equipment carrying out the method. Preferred features: The result obtained, corresponds to difference in blood glucose concentration at the two locations. This is given in blood glucose concentration units, from a single calibration. Two variants of the method are described, based on similar principles.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 198 07 939 C 1

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 B 5/14
G 01 N 33/483
G 01 N 21/00
A 61 B 5/00

②1 Aktenzeichen: 198 07 939.7-35
②2 Anmeldetag: 25. 2. 98
④3 Offenlegungstag: -
④5 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 30. 9. 99

DE 198 07 939 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦3 Patentinhaber:
Siemens AG, 80333 München, DE

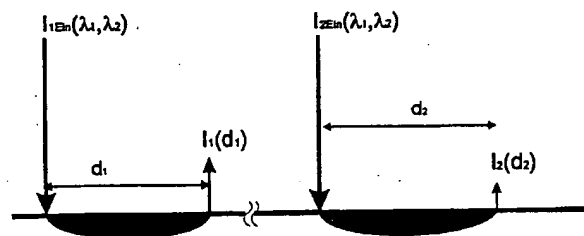
⑦2 Erfinder:
Abraham-Fuchs, Klaus, 91058 Erlangen, DE;
Oppelt, Arnulf, Dr.rer.nat., 91080 Spardorf, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE	43 14 835 A1
DE	33 13 601 A1
US	56 01 080 A
US	53 72 135 A
EP	08 08 605 A2
EP	06 23 308 A1
WO	90 07 905 A1

⑤4 Verfahren und Vorrichtung zur nichtinvasiven optischen Bestimmung der Blutglukosekonzentration

⑤7 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur nichtinvasiven optischen Bestimmung der Blutglukosekonzentration im Körper eines zu untersuchenden Lebewesens in vivo, wobei wenigstens quasi gleichzeitig Licht zweier diskreter Wellenlängen (λ_1, λ_2) an einem ersten und einem von diesem verschiedenen zweiten Meßort in den Körper eines zu untersuchenden Lebewesens eingestrahlt wird, und nur eine der beiden Wellenlängen (λ_2) im Gebiet der optischen Absorption von Glukose liegt.



DE 198 07 939 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur nichtinvasiven optischen Bestimmung der Blutglukosekonzentration im Körper eines zu untersuchenden Lebewesens in vivo mit folgenden Verfahrensschritten:

- 5 – Einstrahlen von Licht zweier diskreter Wellenlängen in den Körper eines zu untersuchenden Lebewesens, wobei nur eine der beiden Wellenlängen im Gebiet der optischen Absorption von Glukose liegt,
- Detektieren des aus dem Körper des zu untersuchenden Lebewesens austretenden Lichts der zwei diskreten Wellenlängen,
- 10 – Bildung von dem detektierten Licht der zwei diskreten Wellenlängen entsprechenden Meßsignalen, und
- Ermitteln der Blutglukosekonzentration aus den Meßsignalen.

Die Erfindung betrifft außerdem eine Vorrichtung zur nicht-invasiven optischen Bestimmung der Blutglukosekonzentration im Körper eines zu untersuchenden Lebewesens in vivo, aufweisend:

- 15 – Optische Sender zum gleichzeitigen Einstrahlen von Licht zweier diskreter Wellenlängen in den Körper eines zu untersuchenden Lebewesens, wobei nur eine der beiden Wellenlängen im Gebiet der optischen Absorption von Glukose liegt,
- eine optische Empfangseinrichtung zum Detektieren aus dem Körper des zu untersuchenden Lebewesens austretenden Lichts der zwei diskreten Wellenlängen,
- 20 – Mittel zur Bildung von dem detektierten Licht der zwei diskreten Wellenlängen entsprechenden Meßsignalen aus den Ausgangssignalen der Empfangseinrichtung, und
- eine Auswerteeinheit zum Ermitteln der Blutglukosekonzentration aus den Meßsignalen.

25 Zur nichtinvasiven Bestimmung der Blutglukosekonzentration in vivo, Bestimmung ist hier sowohl im Sinne einer einmaligen Ermittlung als auch einer zumindest quasi-kontinuierlichen Überwachung zu verstehen, wird häufig eine optische Methode, nämlich Spektroskopie im nahen Infrarot (NIR), vorgeschlagen. Die Anwendung dieser Methode wird aber erheblich dadurch erschwert, daß die Absorptionsbanden der Glukose von sehr viel stärkeren Absorptionsbanden des Gewebewassers überlagert sind.

30 Deshalb ist in dem US-Patent 5,372,135, das eine Vorrichtung und ein Verfahren der eingangs genannten Art betrifft, eine optische Brücke vorgeschlagen, bei der Gewebe im entspannten und gequetschtem Zustand mit jeweils zwei Wellenlängen durchstrahlt wird, wovon die eine in einem Spektralgebiet liegt, in dem vorrangig Wasser, die andere, in dem Wasser und Glukose optisch absorbiert. Im gequetschten Gewebezustand wird die optische Brücke abgeglichen, indem eine der optischen Wellenlängen so lange verändert wird, bis die Lichtabsorption bei beiden Wellenlängen dieselbe ist.

35 Der sich dann im entspannten Gewebezustand einstellende Unterschied der Lichtintensität zwischen den beiden Wellenlängen ist direkt proportional zur mittleren Blutglukosekonzentration im durchleuchteten Gebiet, und zwar unabhängig von der Absorption des Gewebe- und Blutwassers.

Weitere gattungsgemäße Vorrichtungen und Verfahren sind aus der WO 90/07905 A1, der EP 0 623 308 A1, der US 5 601 080 A, der EP 0 808 605 A2, der DE 33 13 601 A1 und der DE 43 14 835 A1 bekannt.

40 Da auf die in diesen Druckschriften beschriebene Weise die Blutglukosekonzentration wegen des Quetschens und Entspannens des durchstrahlten Gewebes nicht kontinuierlich bestimmbar ist, wird in der nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung 197 32 412.6 der Einfluß der Wasserabsorption eliminiert, indem das mit zwei Wellenlängen durchstrahlte Gewebe kontinuierlich mit zwei Frequenzen mechanisch in der Dicke moduliert wird. Dabei gelangen zwei feste Wellenlängen zur Anwendung die so ausgesucht sind, daß bei der einen vorrangig Wasser, bei der anderen Wasser und Glukose absorbiert.

45 In beiden Fällen erschwert der Aufwand für die mechanische Manipulation des durchleuchteten Gewebes die Konstruktion eines dauernd am Körper zu tragenden Gerätes.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Vorrichtung der eingangs genannten Art so auszubilden, daß die Bestimmung der Blutglukosekonzentration ohne mechanische Manipulation von Gewebe des zu untersuchenden Lebewesens möglich ist.

50 Nach der Erfindung wird der ein Verfahren betreffende Teil der Aufgabe durch die Merkmale des Patentanspruches 1 gelöst.

Da die Einstrahlung von Licht an zwei unterschiedlichen Meßorten des Körpers des zu untersuchenden Lebewesens erfolgt und bei der Detektion sowohl zu an dem ersten Meßort eingestrahlt Licht als auch an dem zweiten Meßort eingestrahlt Licht gehöriges austretendes Licht detektiert wird und andererseits an zwei unterschiedlichen Meßorten des Körpers eines zu untersuchenden Lebewesens in der Regel unterschiedliche Gewebezusammensetzungen vorliegen, enthalten die im Falle des erfindungsgemäßen Verfahrens gebildeten Meßsignale, wie noch im Einzelnen gezeigt werden wird, alle notwendigen Informationen, um die Blutglukosekonzentration ermitteln zu können.

Im einfachsten Fall wird aus den Meßsignalen eine Größe bestimmt, die proportional zur Differenz der Blutglukosekonzentration an den zwei Meßorten ist. Es besteht dann die Möglichkeit, diese Größe durch eine einmalige Eichung in Einheiten der Blutglukosekonzentration zu kalibrieren.

60 Wenn gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung eine der zwei diskreten Wellenlängen derart verändert wird, daß die zu einem der beiden Meßorte gehörigen Meßsignale für die zwei diskreten Wellenlängen gleich sind, läßt sich eine der Blutglukosekonzentration proportionale Größe, nämlich die Differenz der zu dem anderen Meßort gehörigen Meßsignale für die zwei diskreten Wellenlängen, direkt gewinnen.

65 Eine der Blutglukosekonzentration proportionale Größe läßt sich auch direkt gewinnen, wenn die Detektion des von dem ersten Meßort stammende austretenden Lichtes der zwei diskreten Wellenlängen und des von dem zweiten Meßort stammenden austretenden Lichtes der zwei diskreten Wellenlängen derart erfolgt, daß das von dem ersten Meßort stam-

mende austretende Licht mit der nicht im Bereich der optischen Absorption von Glukose liegenden Wellenlänge wenigstens annähernd die gleiche mittlere optische Weglänge zurückgelegt hat, wie das von dem zweiten Meßort stammenden austretende Licht mit der nicht im Bereich der optischen Absorption von Glukose liegenden Wellenlänge. Bei der der Blutglukosekonzentration proportionalen Größe handelt es sich dann um die Differenz der zu der anderen Wellenlänge gehörigen Meßsignale.

Im Falle der beiden zuvor erläuterten Ausführungsbeispiele besteht die Möglichkeit, die jeweils zu berücksichtigende Differenz der Meßsignale durch eine einmalige Eichung für das jeweils zu untersuchende Lebewesen in Einheiten der Blutglukosekonzentration zu kalibrieren.

Nach der Erfindung wird der eine Vorrichtung betreffende Teil der Aufgabe durch die Merkmale des Patentanspruches 7 gelöst.

Bezüglich der Wirkungsweise der erfindungsgemäßen Vorrichtung wird auf die vorstehende Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens verwiesen.

Um das von dem an dem ersten Meßort als auch dem zweiten Meßort stammende austretende Licht mit der im Bereich der optischen Absorption von Glukose liegenden Wellenlänge derart detektieren zu können, daß das von dem ersten und das von dem zweiten Meßort stammende austretende Licht wenigstens annähernd die gleiche mittlere optische Weglänge in dem zu untersuchenden Lebewesen zurückgelegt hat, ist gemäß in den Patentansprüchen 12 bis 14 angegebenen Ausführungsformen der Erfindung vorgesehen, daß die Empfangseinrichtung ein Array von eng beieinander angeordneten optischen Einzeldetektoren aufweist. Von den Einzeldetektoren werden je nach Ausführungsform einer oder zwei zum Detektieren verwendet, und zwar derjenige bzw. diejenigen, die gewährleisten, daß wenigstens annähernd gleiche mittlere Weglängen eingehalten werden.

Für den Fall, daß zwischen dem ersten und dem zweiten Meßort kein nennenswerter Abstand vorliegt, sieht eine Variante der Erfindung vor, daß die zu dem ersten und dem zweiten Meßort gehörigen Sender gemeinsam mit der Empfangseinrichtung zu einem einzigen Applikator zusammengefaßt sind, wobei im Falle der Verwendung eines einzigen linearen Arrays eng beieinander Einzeldetektoren als Empfangseinrichtung die zu dem ersten Meßort gehörigen Sender an dem einen und die zu dem anderen Meßort gehörigen Sender an dem anderen Ende des linearen Arrays angeordnet sind.

Für den Fall, daß der erste und der zweite Meßort durch einen erheblichen Abstand voneinander getrennt sind, sieht eine weitere Ausführungsform der Erfindung vor, daß die Empfangseinrichtung zwei optische Empfänger aufweist, von denen einer zu dem ersten und einer zu dem zweiten Meßort gehört, wobei die zu dem ersten Meßort gehörigen Sender und Empfänger in einem ersten und die zu dem zweiten Meßort gehörigen Sender und Empfänger in einem zweiten Applikator aufgenommen sind.

Da Temperaturschwankungen im Bereich des ersten und des zweiten Meßortes sowie Temperaturunterschiede zwischen dem ersten und zweiten Meßort die Genauigkeit der ermittelten Blutglukosekonzentration negativ beeinflussen können, sind gemäß einer Variante der Erfindung thermostatische Heizmittel vorgesehen, welche im Bereich des ersten und des zweiten Meßortes die gleiche Temperatur erzeugen.

Anhand der beigefügten Zeichnungen ist die Erfindung näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 ein Schaubild zur Verdeutlichung des erfindungsgemäßen Verfahrens,

Fig. 2 in schematischer perspektivischer Darstellung ein Ausführungsbeispiel für eine erfindungsgemäße Vorrichtung,

Fig. 3 die Vorrichtung gemäß Fig. 2 in blockschaltbildartiger Darstellung,

Fig. 4 und 5 in zu der Fig. 3 analoger Darstellung Varianten der Vorrichtung gemäß den Fig. 2 und 3,

Fig. 6 ein weiteres Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung in blockschaltbildartiger Darstellung, und

Fig. 7 in schematischer perspektivischer Darstellung einen zu der Vorrichtung gemäß Fig. 6 gehörigen Applikator.

Biologisches Gewebe ist nicht homogen, sondern besteht aus verschiedenen Flüssigkeitsanteilen von Blut, interstitieller und intrazellulärer Flüssigkeit. Abhängig vom Ort im menschlichen Körper ist die Gewebezusammensetzung unterschiedlich, unmittelbar an der Hautoberfläche liegt nur interstitielle und intrazelluläre Flüssigkeit vor, tiefere Hautschichten werden durch Kapillaren mit Blut versorgt, das durch die noch tiefer liegenden Arteriolen herbeigeführt wird. Die zur Energieversorgung der Zellen erforderliche Glukose wird durch das Blut herantransportiert und gelangt durch Osmose in die interstitielle und intrazelluläre Flüssigkeit. Wegen unterschiedlicher Permeabilität der Zellmembranen stellen sich verschiedene Blutglukosekonzentrationen in den drei Flüssigkeitskompartimenten ein.

Bei der optischen Spektroskopie von Gewebe wird nun zunächst nicht die Konzentration der Glukose im Blut bestimmt, sondern eine mittlere Blutglukosekonzentration von Blut, interstitieller und intrazellulärer Flüssigkeit. Da sich aber die Blutglukosekonzentration in der interstitiellen und intrazellulären Flüssigkeit durch osmotischen Austausch mit der Blutglukose ergibt, kann man davon ausgehen, daß die Blutglukosekonzentration in der interstitiellen und intrazellulären Flüssigkeit proportional zur Blutglukosekonzentration im Blut ist. Somit ist auch der durch optische Spektroskopie bestimmte Mittelwert proportional zur Blutglukosekonzentration.

Um nun die Blutglukosekonzentration ohne Störung durch die Absorptionen des Wassers zu bestimmen, wird gemäß der Erfindung in der in Fig. 1 durch einen mit $I_{\text{Ein}}(\lambda_1, \lambda_2)$ bezeichneten Pfeil veranschaulichten Weise NIR-Licht mit einer Wellenlänge λ_1 , bei der nur das Gewebewasser absorbiert, und NIR-Licht mit einer Wellenlänge λ_2 , bei der Gewebewasser und Glukose absorbieren an einem ersten Meßort in den Körper K eines zu untersuchenden Lebewesens mittels eines geeigneten optischen Senders eingestrahlt und im Abstand d_1 neben dem ersten Meßort nachgewiesen, indem durch einen mit $I_1(d_1)$ bezeichneten Pfeil veranschaulichtes austretendes Licht der ersten und der zweiten Wellenlänge λ_1, λ_2 mittels eines geeigneten Empfängers detektiert wird. Dabei ist das NIR-Licht entsprechend der Gewebezusammensetzung einer ersten mittleren Blutglukosekonzentration k_1 ausgesetzt. Weiterhin wird in durch eine mit $I_{2\text{Ein}}(\lambda_1, \lambda_2)$ bezeichneten Pfeil veranschaulicht Weise NIR-Licht mit der Wellenlänge λ_1 , bei der nur das Gewebewasser absorbiert, und NIR-Licht mit der Wellenlänge λ_2 , bei der Gewebewasser und Glukose absorbieren, mittels eines geeigneten optischen Senders an einem von dem ersten Meßort verschiedenen zweiten Meßort in den Körper K eingestrahlt und im Abstand d_2 neben dem zweiten Meßort, der von dem ersten Meßort verschieden ist und sich durch eine von der des ersten Meßortes unterschiedliche Gewebezusammensetzung auszeichnet, durch einen mit $I_2(d_2)$ bezeichneten Pfeil symboli-

siertes austretendes Licht mittels eines geeigneten Empfängers detektiert, so daß das NIR-Licht einer mittleren zweiten Blutglukosekonzentration k_2 ausgesetzt ist. Die Ausbreitung des NIR-Lichtes im Körper des zu untersuchenden Lebewesens von dem ersten bzw. zweiten Meßort zu den Detektionsstellen, an denen das austretende Licht detektiert wird, erfolgt entsprechend den in Fig. 1 grau unterlegten Bereichen im wesentlichen oberflächennah. Wenn die mittleren optischen Weglängen, die das detektierte austretende NIR-Licht an den beiden Meßorten im Körper des zu untersuchenden Lebewesens jeweils zurücklegt, durch Wahl der Abstände d_1 bzw. d_2 zwischen den Meßorten und den Detektionsstellen näherungsweise gleich sind, ist der Signalunterschied bei der Wellenlänge λ_2 , bei der Wasser und Glukose absorbieren, durch die unterschiedliche Glukosekonzentration auf den beiden Meßwegen bedingt.

Um den Einfluß der mittleren Blutglukosekonzentration auf die Intensität des austretenden Lichtes näher zu untersuchen, wird im folgenden angenommen, daß die Lichtausbreitung im Gewebe wie die in einem streuenden Medium mit guter Näherung durch die Diffusionsgleichung beschrieben werden kann:

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + c\mu_A - D\Delta\right)\rho(t, r) = \sigma(t, r)$$

Dabei sind

c : Lichtgeschwindigkeit

μ_A : Lichtabsorptionskoeffizient

$$D = \frac{c}{3(\mu_A + (1-g)\mu_s)} : \text{Diffusionskoeffizient}$$

μ_s : Streukoeffizient

g : Streuverteilungsfaktor.

$\rho(t, r)$ stellt die Photonendichte als Funktion der Zeit und des Ortes bei Einstrahlung einer zeitlichen und räumlichen Lichtverteilung $\sigma(t, r)$ dar.

Der Fall des unendlich ausgedehnten Halbraums ist ein einfaches Modell für eine dicke Gewebeschicht. Die punktförmige Einstrahlung in den Halbraum von Licht, das mit Frequenz ω amplitudenmoduliert ist, wird, wenn für den Sender ein Dipol angenommen wird, beschrieben durch:

$$\sigma(r, t) = (\delta(z - \epsilon) - \delta(z + \epsilon))\exp(-i\omega t)$$

Dabei sind

δ : Dirac-Funktion

z : Abstandskoordinate bezüglich der Halbraumgrenze

ϵ : halber Abstand der Quelle und Senke des Dipols

Als Lösung obiger Differentialgleichung ergibt sich

$$\rho_H(\omega, r) = \frac{\partial \rho_\infty(\omega, r)}{\partial z} 2\epsilon = 2\epsilon \rho_\infty \frac{z}{r} \left(q - \frac{1}{r}\right)$$

mit

$$\rho_\infty = \frac{1}{4\pi D r} e^{qr}$$

$$q = -q_r + iq_i, \quad i = \sqrt{-1}$$

$$q_r = \sqrt{c\mu_A + \frac{1}{2D} \sqrt{\omega^2 + \left(\frac{c}{\mu_A}\right)^2}}$$

$$q_i = \sqrt{-c\mu_A + \frac{1}{2D} \sqrt{\omega^2 + \left(\frac{c}{\mu_A}\right)^2}}$$

Dabei sind

ρ_∞ : Photonendichte im unendlich ausgedehnten Vollraum

q : komplexe Ortskreisfrequenz

q_r : Realteil der Ortskreisfrequenz

q_i : Imaginärteil der Ortskreisfrequenz

Im lateralen Abstand d von dem Sender erhält man als Intensität des austretenden Lichtes

$$I_H(\omega, d) = -D \text{grad} \rho_H = -D \frac{\partial}{\partial z} \rho_H(\omega, \sqrt{x^2 + y^2} = d, z = \varepsilon) \quad 5$$

also

$$I_H(\omega, d, z = \varepsilon) = \frac{2\varepsilon}{4\pi d^3} \exp(qd)(qd - 1) \quad 10$$

d. h.

$$I_{Hr}(\omega, d) = \frac{\varepsilon}{4\pi d^3} [(q_r d - 1) \cos q_i d - q_i d \sin(q_i d)] \exp(-q_r d) \quad 15$$

$$I_{Hi}(\omega, z) = \frac{\varepsilon}{4\pi d^3} [(q_r d - 1) \sin q_i d - q_i d \cos(q_i d)] \exp(-q_r d) \quad 20$$

$$I_H(\omega, z) = \sqrt{I_{Hr}^2 + I_{Hi}^2} \quad 25$$

Dabei sind

ρ_H : Photonendichte im unendlichen Halbraum

x, y : laterale, orthogonale Abstandskordinaten bezüglich des Dipols

I_{Hr} : Realteil der Lichtintensität im Halbraum

I_{Hi} : Imaginärteil der Lichtintensität im Halbraum

Für biologisches Gewebe im nahen Infrarot kann man im Wellenlängengebiet 1.5–1.8 μm , in dem Glukose optisch absorbiert, grob folgende Parameter ansetzen: 35

$$c = 20 \text{ cm/ns}$$

$$\mu_A = \mu_{H2O} + \mu_G k \quad 40$$

$$\mu_{H2O} = 20 \text{ l/cm}$$

$$\mu_G = \varepsilon_D \ln 10 \varepsilon_D = 1.8 \cdot 10^{-3} \frac{l}{\text{mmol cm}} = 10^{-4} \frac{dl}{\text{mg cm}} \mu_G = 2.3 \cdot 10^{-4} \text{ l/cm dl/mg}, \quad 45$$

$$(1-g)\mu_S = 8 \text{ l/cm} \quad 50$$

Dabei sind

μ_{H2O} : Absorptionskoeffizient von Wasser

μ_G : Absorptionskoeffizient von Glukose

μ_S : Streukoeffizient von Gewebe

g : Streuverteilungsfaktor

k : Glukosekonzentration

Berechnet man mit diesen Werten gemäß obiger Gleichung die Abhängigkeit der Intensität des austretenden Lichtes als Funktion des Abstandes Sender – Empfänger und vergleicht mit dem Beer'schen-Gesetz 55

$$J(z) = \exp(-\mu_A z) \quad 60$$

erhält man bei der Modulationsfrequenz

$$\omega = 2\pi \cdot 10^3 \text{ Hz} \quad 65$$

folgende Werte für die Abhängigkeit der Intensität I des austretenden Lichtes gemäß der Diffusionsgleichung bzw. J gemäß dem Beer'schen Gesetz als Funktion des Abstandes d vom Meßort bei der Blutglukosekonzentration $k = 0$:

	d [mm]	$\ln\left(\frac{I}{I_0}\right)$	$\ln\left(\frac{J}{J_0}\right)$
5	1	10.53	4.01
	1.5	7.61	3.01
10	2	4.95	2.00
	2.5	2.43	1.00
	3	0	0
15	3.5	-2.37	-1.00
	4	-4.69	-2.00
	4.5	-6.99	-3.01
20	5	-9.25	-4.01

Dabei ist I_0 bzw. J_0 die bei $d = 3$ mm austretende Lichtintensität.

- 25 Für die Abhängigkeit der Intensität des austretenden Lichtes I gemäß der Diffusionsgleichung bzw. J gemäß dem Beer'schen Gesetz als Funktion der Blutglukosekonzentration k bei einem Abstand $d = 3$ mm vom Meßort erhält man folgende Werte:

	k [$\frac{\text{mg}}{\text{dl}}$]	$100 \ln \frac{I}{I_0}$	$100 \ln \frac{J}{J_0}$
30	0	0	0
35	20	-0.22	-0.14
	40	-0.45	-0.28
	60	-0.67	-0.41
40	80	-0.89	-0.55
	100	-1.11	-0.69
45	120	-1.34	-0.82
	140	-1.56	-0.96
	160	-1.78	-1.10
50	180	-2.00	-1.23
	200	-2.22	-1.37

- 55 Die funktionelle Abhängigkeit des Beer'schen-Gesetzes beim Lichtdurchgang durch biologisches Gewebe sowohl bezüglich der Entfernungs- als auch der Konzentrationsabhängigkeit bleibt also bei Anwesenheit von Streuung mit guter Näherung erhalten, die Änderungen der NIR-Intensität als Funktion des Abstandes d und Blutglukosekonzentration sind jedoch stärker.

Man kann deshalb für die im Abstand d vom Meßort bzw. Sender austretende Lichtintensität näherungsweise

$$60 \quad \ln \frac{I(d)}{I_0} = -(\mu_{\text{H}_2\text{O}} + \mu_{\text{Gluk}} k_{\text{eff}}) d_{\text{eff}}$$

- 65 ansetzen, wobei d_{eff} die mittlere optische Weglänge in dem Gewebe bis zu der Stelle, an der das austretende Licht detektiert wird, darstellt und k_{eff} die mittlere effektive Blutglukosekonzentration (Pseudo-Beer-Gesetz). Der Absorptionskoeffizient $\mu_{\text{H}_2\text{O}}$ ist als mittlere Gewebeabsorption zu verstehen, wie sie bei Fehlen von Glukose vorliegt:

$$\mu_{H_2O} d_{\text{eff}} = \int_{\text{Meßort}}^{\text{Detektionsstelle}} \mu(s) ds$$

$\mu(s)$: Gewebeabsorption an der Stelle s

Strahlt man nun entsprechend Fig. 1 Licht bei den zwei Wellenlängen λ_1, λ_2 an zwei Meßorten in eine Körperextremität ein, die bezüglich ihrer Gewebezusammensetzung verschieden sind, wovon λ_1 in einem Bereich liegt, in dem vorwiegend das Gewebewasser absorbiert, und λ_2 in einem Bereich, in dem Gewebewasser und Glukose absorbieren, erhält man unter Annahme des Pseudo-Beer-Gesetzes bei Nachweis der logarithmierten Lichtintensität im Abstand d_1 und d_2 von den beiden Meßorten folgende Meßsignale

	λ_1	λ_2
Meßort 1	$S_{11} = -\mu_1 d_1$	$S_{12} = -\mu_2 d_1 - \mu_G k_1 d_1$
Meßort 2	$S_{21} = -\mu_1 d_2$	$S_{22} = -\mu_2 d_2 - \mu_G k_2 d_2$

μ_1 : Wasserabsorption bei Wellenlänge λ_1

μ_2 : Wasserabsorption bei Wellenlänge λ_2

d_1 : mittlere optische Weglänge am ersten Meßort

d_2 : mittlere optische Weglänge am zweiten Meßort

k_1 : mittlere Glukosekonzentration am ersten Meßort

k_2 : mittlere Glukosekonzentration am zweiten Meßort

Wird S_{12} mit S_{11}/S_{12} , S_{21} mit S_{11}/S_{21} und S_{22} mit $S_{11}^2/S_{12}/S_{21}$ multipliziert, dies ist in der Praxis z. B. durch elektronischen Signalabgleich möglich, läßt sich erreichen, daß gilt:

	λ_1	λ_2
Meßort 1	S_{11}	S_{11}
Meßort 2	S_{11}	S

Dann gilt

$$S = S_{22} \frac{S_{11}}{S_{21}} \frac{S_{11}}{S_{12}}$$

Für den Signalunterschied $S - S_{11}$ ergibt sich

$$\Delta S = S - S_{11} = \mu_1 d_1 \left(1 - \frac{\mu_1 \mu_2 d_1 d_2 + \mu_1 \mu_G k_2 d_1 d_2}{\mu_1 \mu_2 d_1 d_2 + \mu_1 \mu_G k_1 d_1 d_2} \right) = \mu_1 d_1 \frac{\mu_G (k_1 - k_2)}{\mu_2 + \mu_G k_1} \approx \mu_G \frac{\mu_1}{\mu_2} d_1 (k_1 - k_2)$$

$$\mu_2 \gg \mu_G$$

Da dieses Differenzsignal ein direktes Maß für die Differenz der mittleren Blutglukosekonzentrationen in den beiden Einstrahlgebieten ist, wird deutlich, daß nach dem erfindungsgemäßen Verfahren tatsächlich eine Messung der Blutglukosekonzentration möglich ist.

Das obige Differenzsignal hängt jedoch noch vom Verhältnis der Wasserabsorptionen μ_1/μ_2 bei den beiden Wellenlängen $\lambda_{1,2}$ ab. Dieses Verhältnis könnte sich zeitlich ändern, z. B. wenn sich an den beiden Meßorten die Temperatur ändert, oder wenn neben der Glukose noch weitere Inhaltsstoffe im Gewebewasser gelöst sind, die bei den beiden Wellenlängen absorbieren und zeitlich in ihrer Konzentration nicht konstant sind. Wenn es aber gelingt, die mittleren optischen Weglängen d_1 und d_2 für beide Meßorte einander anzugleichen, so daß

$$S_{11} = S_{21}$$

wird, dann erhält man durch direkte Differenzbildung

$$\Delta S' = S_{22} - S_{12} = \mu_G d (k_1 - k_2),$$

$$\mu_{H_2O} d_{\text{eff}} = \int_{\text{Meßort}}^{\text{Detektionsstelle}} \mu(s) ds$$

$\mu(s)$: Gewebeabsorption an der Stelle s

Strahlt man nun entsprechend Fig. 1 Licht bei den zwei Wellenlängen λ_1, λ_2 an zwei Meßorten in eine Körperextremität ein, die bezüglich ihrer Gewebezusammensetzung verschieden sind, wovon λ_1 in einem Bereich liegt, in dem vorwiegend das Gewebewasser absorbiert, und λ_2 in einem Bereich, in dem Gewebewasser und Glukose absorbieren, erhält man unter Annahme des Pseudo-Beer-Gesetzes bei Nachweis der logarithmierten Lichtintensität im Abstand d_1 und d_2 von den beiden Meßorten folgende Meßsignale

	λ_1	λ_2
Meßort 1	$S_{11} = -\mu_1 d_1$	$S_{12} = -\mu_2 d_1 - \mu_G k_1 d_1$
Meßort 2	$S_{21} = -\mu_1 d_2$	$S_{22} = -\mu_2 d_2 - \mu_G k_2 d_2$

μ_1 : Wasserabsorption bei Wellenlänge λ_1

μ_2 : Wasserabsorption bei Wellenlänge λ_2

d_1 : mittlere optische Weglänge am ersten Meßort

d_2 : mittlere optische Weglänge am zweiten Meßort

k_1 : mittlere Glukosekonzentration am ersten Meßort

k_2 : mittlere Glukosekonzentration am zweiten Meßort

Wird S_{12} mit S_{11}/S_{12} , S_{21} mit S_{11}/S_{21} und S_{22} mit $S_{11}^2/S_{12}/S_{21}$ multipliziert, dies ist in der Praxis z. B. durch elektronischen Signalabgleich möglich, läßt sich erreichen, daß gilt:

	λ_1	λ_2
Meßort 1	S_{11}	S_{11}
Meßort 2	S_{11}	S

Dann gilt

$$S = S_{22} \frac{S_{11}}{S_{21}} \frac{S_{11}}{S_{12}}$$

Für den Signalunterschied $S - S_{11}$ ergibt sich

$$\Delta S = S - S_{11} = \mu_1 d_1 \left(1 - \frac{\mu_1 \mu_2 d_1 d_2 + \mu_1 \mu_G k_2 d_1 d_2}{\mu_1 \mu_2 d_1 d_2 + \mu_1 \mu_G k_1 d_1 d_2} \right) = \mu_1 d_1 \frac{\mu_G (k_1 - k_2)}{\mu_2 + \mu_G k_1} \approx \mu_G \frac{\mu_1}{\mu_2} d_1 (k_1 - k_2)$$

$$\mu_2 \gg \mu_G$$

Da dieses Differenzsignal ein direktes Maß für die Differenz der mittleren Blutglukosekonzentrationen in den beiden Einstrahlgebieten ist, wird deutlich, daß nach dem erfindungsgemäßen Verfahren tatsächlich eine Messung der Blutglukosekonzentration möglich ist.

Das obige Differenzsignal hängt jedoch noch vom Verhältnis der Wasserabsorptionen μ_1/μ_2 bei den beiden Wellenlängen $\lambda_{1,2}$ ab. Dieses Verhältnis könnte sich zeitlich ändern, z. B. wenn sich an den beiden Meßorten die Temperatur ändert, oder wenn neben der Glukose noch weitere Inhaltsstoffe im Gewebewasser gelöst sind, die bei den beiden Wellenlängen absorbieren und zeitlich in ihrer Konzentration nicht konstant sind. Wenn es aber gelingt, die mittleren optischen Weglängen d_1 und d_2 für beide Meßorte einander anzugleichen, so daß

$$S_{11} = S_{21}$$

wird, dann erhält man durch direkte Differenzbildung

$$\Delta S' = S_{22} - S_{12} = \mu_G d (k_1 - k_2),$$

ein Signal, das gänzlich unabhängig von den Wasserabsorptionen μ_1, μ_2 ist.

Eine andere Möglichkeit unabhängig vom Verhältnis der Wasserabsorptionen μ_1/μ_2 zu werden besteht darin, eine der beiden Wellenlängen λ_1, λ_2 so lange zu verändern, bis an einem der beiden Meßorte die entsprechenden Signale identisch sind, also

$$S_{11} = S_{12}$$

wird. Die Signaldifferenz bei den Wellenlängen λ_1, λ_2 am zweiten Meßort wird dann ebenfalls

$$\Delta S'' = S_{22} - S_{21} = \mu_{cd}(k_1 - k_2)$$

und gänzlich unabhängig von den Wasserabsorptionen μ_1, μ_2 .

Da die mittleren Blutglukosekonzentrationen k_1 und k_2 im jeweils von dem austretenden Licht durchlaufenen Bereich des Körpers des zu untersuchenden Lebewesens der Blutglukosekonzentration k proportional sind, muß auch die Differenz der beiden mittleren Blutglukosekonzentrationen k_1 und k_2 der Blutglukosekonzentration k proportional sein

$$\Delta S' = \alpha k \text{ bzw. } \Delta S'' = \alpha k$$

Der Proportionalitätsfaktor α wird einmal individuell durch Eichung bestimmt, indem die Blutglukosekonzentration durch Blutentnahme mit einem etablierten Verfahren, z. B. dem Pricktest, bestimmt wird. Solange die Position der Sender und Empfänger sich nicht ändert und die Gewebemorphologie an den beiden Meßorten bestehen bleibt, bleibt auch die Eichung erhalten. Wenn die Sendeleistung so klein ist, daß keine Gewebebeeinflussung (z. B. Aufheizen) erfolgt, ist kontinuierliches Messen möglich.

Die Wellenlängen mit denen bevorzugt die Blutglukosekonzentration bestimmt wird, liegen im nahen Infrarot (NIR). Für die Referenzwellenlänge λ_1 , bei der Glukose kein Licht absorbiert, ist der Bereich 1350–1500 nm, sowie 1900 nm zweckmäßig, für die Meßwellenlänge λ_2 , bei der Glukose absorbiert der Bereich 1500–1800 nm. Als Lichtquellen kommen bevorzugt Laserdioden, aber auch Leuchtdioden oder thermische Lichtquellen in Verbindung mit Monochromatoren in Frage, als Detektoren Photodioden.

Da ein einzelner Photodetektor bei gleichzeitigem Einstrahlen zwischen dem Licht der beiden Wellenlängen λ_1 und λ_2 nicht unterscheiden kann, werden die Lichtquellen entsprechend ihrer Wellenlänge mit Frequenzen $\omega_{1,2}$ amplitudenmoduliert. Die Modulationsfrequenzen werden zweckmäßigerweise in den Kilohertz-Bereich gelegt, in dem rauschfreie Signalverarbeitung möglich ist und noch keine zusätzliche Signalschwächung infolge Photonendiffusionsdispersion im Gewebe stattfindet. Das Ausgangssignal des Photodetektors wird dann phasenempfindlich jeweils mit den Frequenzen ω_1 und ω_2 der Intensitätsmodulation gleichgerichtet, wodurch man 2 unabhängige Meßsignale entsprechend den beiden Wellenlängen λ_1 und λ_2 erhält. Diese Vorgehensweise bietet zudem den Vorteil, daß die Messung nicht durch das Umgebungslicht beeinflusst wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung ist in den Fig. 2 und 3 dargestellt. Die Vorrichtung weist zwei Applikatoren 1 und 2 auf, die das zu untersuchende Lebewesen beispielsweise ähnlich einer Armbanduhr permanent an zwei verschiedenen Stellen seines Körpers trägt. Die Applikatoren 1 und 2 enthalten als optischen Sender jeweils zwei monochromatische Lichtquellen, vorzugsweise Laserdioden, 3₁ und 3₂ bzw. 4₁ und 4₂, die Licht der Wellenlängen λ_1 und λ_2 abstrahlen, sowie jeweils einen optischen Empfänger, vorzugsweise Photodioden 5 bzw. 6. Die Photodioden 5 und 6 stellen gemeinsam eine optische Empfangseinrichtung dar. Außerdem enthalten die Applikatoren 1, 2 jeweils ein Heizelement 7 bzw. 8 und einen Temperatursensor 9 bzw. 10.

Es versteht sich, daß die Applikatoren 1 und 2 derart am Körper des zu untersuchenden Lebewesens getragen werden, daß die mit den Laserdioden 3₁ bis 4₂, den Photodioden 5 und 6, den Heizelementen 7 und 8 und den Temperatursensoren 9 und 10 versehenen Seiten der Applikatoren 1 und 2 an der Körperoberfläche anliegen.

Die Wellenlänge λ_1 liegt in einem Wellenlängenbereich, in dem nur das Gewebewasser absorbiert, während die Wellenlänge λ_2 in einem Wellenlängenbereich liegt in dem Gewebewasser und Glukose absorbieren.

Da es, wie erläutert wurde, von Vorteil ist, wenn die mittleren optischen Wege d_1 und d_2 für die beiden Meßorte und damit die Applikatoren 1 und 2 gleich sind, weisen die Laserdioden 3₁ und 3₂ jeweils annähernd den gleichen Abstand von der Photodiode 5 auf, der wiederum gleich groß wie der Abstand ist, den die Laserdioden 4₁ und 4₂ von der Photodiode 6 aufweisen.

Die Applikatoren 1 und 2 sind über Kabel 11 und 12 mit einem portablen Gehäuse 13 verbunden, das Batterien für die Stromversorgung und Auswertelektronik, sowie eine Anzeige 14 für die aktuelle Blutglukosekonzentration enthält.

Die zu dem Gerät gemäß Fig. 2 gehörige Auswertelektronik ist in Fig. 3 dargestellt.

Die Laserdioden 3₁ bis 4₂ werden über Treiberverstärker 15₁ und 15₂ bzw. 16₁ und 16₂ mit dem erforderlichen Versorgungsstrom, vorzugsweise Wechselstrom, versorgt. Dieser Versorgungsstrom wird durch Frequenzgeneratoren 17₁ bzw. 17₂ mit jeweils unterschiedlichen Frequenzen ω_1 bzw. ω_2 in seiner Intensität amplitudenmoduliert, so daß die Lichtintensität der Wellenlänge λ_1 mit einer anderen Frequenz als die Lichtintensität der Wellenlänge λ_2 moduliert ist.

Die Ausgangssignale der Photodioden 5 und 6 sind vier phasenempfindlichen Gleichrichtern 18_a bis 18_d zugeführt, wobei den zur Detektion des Lichtes der Wellenlänge λ_1 vorgesehenen Gleichrichtern 18_a und 18_c außerdem das Signal des Frequenzgenerators 17₁ und den zur Detektion des Lichtes der Wellenlänge λ_2 vorgesehenen Gleichrichtern 18_b und 18_d außerdem das Signal des Frequenzgenerators 17₂ zugeführt ist. Das von dem Gleichrichter 18_a gelieferte Meßsignal entspricht somit der Intensität des mittels der Photodiode 5 detektierten austretenden Lichtes der Wellenlänge λ_1 , das von dem Gleichrichter 18_b gelieferte Meßsignal der Intensität des mittels der Photodiode 5 detektierten austretenden Lichtes der Wellenlänge λ_2 , das von dem Gleichrichter 18_c gelieferte Meßsignal der Intensität des mittels der Photodiode 6 detektierten austretenden Lichtes der Wellenlänge λ_1 und das von dem Gleichrichter 18_d gelieferte Meßsignal der Intensität des mittels der Photodiode 6 detektierten austretenden Lichtes der Wellenlänge λ_2 . Die genannten Meßsignale sind einer

Auswerteeinheit 19 zugeführt, bei der es sich um eine digitale oder analoge elektronische Recheneinrichtung handeln kann. Die Frequenzgeneratoren 17₁ und 17₂ stellen übrigens mit Gleichrichtern 18_a bis 18_d Mittel zur Bildung von Meßsignalen dar.

Da, wie erläutert wurde, für eine exakte Messung der Blutglukosekonzentration gleiche und konstante Temperaturen im Bereich der beiden Meßorte förderlich sind, ist eine Steuereinheit 21 vorgesehen, die die Heizelemente 7 und 8 unter Überwachung der Ausgangssignale der Temperatursensoren 9 und 10 derart beheizt, daß im Bereich der beiden Meßorte die gleiche konstante Temperatur vorliegt. Ein entsprechender Temperaturwert ist ebenfalls in dem Datenspeicher 20 gespeichert. Die Temperatursensoren 9 und 10 und die Heizelemente 7 und 8 stellen gemeinsam mit der Steuereinheit 21 thermostatische Heizmittel dar.

Um in den Datenspeicher 20 den Eichwert, evtl. Korrekturwerte und den genannten Temperaturwert eingeben bzw. verändern zu können, ist ein Interface 22 vorgesehen, über das bei Bedarf ein Eingabegerät, z. B. eine Tastatur 23, angeschlossen werden kann.

Die Auswerteeinheit 19 ermittelt aus den ihr zugeführten Meßsignalen die Blutglukosekonzentration und zeigt diese auf der Anzeige 14 an. Bei der Ermittlung der Blutglukosekonzentration berücksichtigt die Auswerteeinheit 19 in einem Datenspeicher 20 gespeicherte Daten, nämlich den jeweiligen Eichfaktor und erforderlichenfalls Korrekturdaten, die beispielsweise Nichtlinearitäten der Photodioden 5 und 6 und dergleichen beschreiben.

Im Falle der Vorrichtung gemäß den Fig. 2 und 3 wird es in der Regel nicht möglich sein, Messungen durchzuführen, die gänzlich frei sind von den Einflüssen der im Bereich der beiden Meßorte vorliegenden Wasserabsorptionen. Dennoch ist z. B. nach dem zuvor beschriebenen Signalabgleich, den die Auswerteeinheit 19 bewirken kann, eine Messung der Blutglukosekonzentration möglich.

Die Einflüsse der Wasserabsorption an den beiden Meßorten sind im Falle der in Fig. 4 veranschaulichten Vorrichtung ausgeschaltet.

Die Vorrichtung gemäß Fig. 4 unterscheidet sich von der zuvor beschriebenen dadurch, daß die Wellenlänge λ_1 des von den Laserdioden 3₁ und 4₁ abgestrahlten Lichts variiert werden kann. Hierzu können beispielsweise spezielle Halbleiter-Laser Anwendung finden, bei denen die Wellenlänge durch Temperaturänderung variiert werden kann, oder auch Halbleiter-Laser, in deren Resonator ein abstimmbarer Gitter-Monochromator eingebracht ist. Die Steuereinrichtung 21 verändert die Wellenlänge λ_1 des von den Laserdioden 3₁ und 4₁ abgestrahlten Lichtes derart, daß an einem der beiden Applikatoren, beispielsweise dem Applikator 2, die von den Gleichrichtern 18c und 18d gelieferten Meßsignale der gleichen Lichtintensität entsprechen.

Wie bereits erläutert, kann dann die Auswerteeinheit 19 die Blutglukosekonzentration ohne Einfluß der Wasserabsorption aus der Differenz der auf Basis der Ausgangssignale der Photodiode 5 für die beiden Wellenlängen λ_1 und λ_2 gewonnenen Meßwerte ermitteln.

Wie gezeigt, ist es von Vorteil, wenn an beiden Meßorten die mittleren optischen Weglängen d_1 und d_2 zumindest annähernd gleich groß sind. Dies kann dadurch erreicht werden, daß in der in Fig. 5 veranschaulichten Weise die Empfangseinrichtung wenigstens einen optischen Empfänger aufweist, der als Array von dicht beieinander liegenden optischen Einzeldetektoren ausgeführt ist.

Im Falle der Ausführungsform gemäß Fig. 5 ist demnach anstelle der Photodiode 5 ein insgesamt mit 24 bezeichnetes lineares Photodiodenarray, anstelle des linearen Photodiodenarrays könnte auch ein lineares CCD vorgesehen sein, vorhanden, das die Photodioden 5₁ bis 5_n, aufweist.

Über einen n : 1-Analog-Multiplexer 25 ist das Ausgangssignal jeweils einer der Photodioden 5₁ bis 5_n den Gleichrichtern 18_a und 18_b zuführbar.

Vor der eigentlichen Messung der Blutglukosekonzentration betätigt die Steuereinrichtung 21 den n : 1-Analog-Multiplexer 25 derart, daß aufeinanderfolgend jede der Photodioden 5₁ bis 5_n mit den Gleichrichtern 18_a und 18_b verbunden wird. Die Auswerteeinheit 19 vergleicht dabei für diejenige der beiden Wellenlängen, die in einem Bereich liegt, in dem nur das Gewebewasser absorbiert, also die Wellenlänge λ_1 , das Ausgangssignal der jeweiligen Photodiode 5₁ bis 5_n mit dem Ausgangssignal der Photodiode 6 für die gleiche Wellenlänge und identifiziert diejenige der Photodioden 5₁ bis 5_n, die für diese Wellenlänge das gleiche Ausgangssignal wie die Photodiode 6 liefert.

Wie bereits erläutert, kann dann die Auswerteeinheit 19 die Blutglukosekonzentration ohne Einfluß der Wasserabsorption aus der Differenz der auf Basis der Ausgangssignale der so ermittelten Photodiode des Photodiodenarrays 24 und der Photodiode 6 gewonnenen Meßwerte bei der anderen Wellenlänge, die in einem Bereich liegt, in dem das Gewebewasser und die Glukose absorbieren, also im Falle des beschriebenen Ausführungsbeispiels die Wellenlänge λ_2 , ermitteln.

Eine andere Ausführungsform der Erfindung, die in den Fig. 6 und 7 dargestellt ist, weist nur einen einzigen Applikator 26 auf.

Als optische Empfangseinrichtung ist ein lineares Photodiodenarray 24 mit Photodioden 5₁ bis 5_n vorgesehen. An den Enden des Photodiodenarrays 24 befinden sich in symmetrischer Anordnung einerseits die Laserdioden 3₁ und 3₂ und andererseits die Laserdioden 4₁ und 4₂, die wieder Licht der Wellenlängen λ_1 und λ_2 abgeben.

Die Treiberverstärker 15₁ bis 16₂ weisen im Falle des Ausführungsbeispiels gemäß den Fig. 6 und 7 Triggereingänge auf, wobei die Triggereingänge der zu dem ersten Meßort gehörigen Treiberverstärker 15₁ und 15₂ über eine Triggerleitung 27 und die Triggereingänge der zu dem zweiten Meßort gehörigen Treiberverstärker 16₁ und 16₂ über eine Triggerleitung 28 mit der Steuereinheit 21 verbunden sind. In Betrieb triggert die Steuereinheit 21 die Treiberverstärker 15₁ und 15₂ einerseits und die Treiberverstärker 16₁ und 16₂ andererseits derart, daß alternierend am Meßort 1 mittels der Laserdioden 3₁ und 3₂ und am Meßort 2 mittels der Laserdioden 4₁ und 4₂ Licht der Wellenlängen λ_1 und λ_2 eingestrahlt wird. Die entsprechenden Triggersignale sind auch der Steuereinheit 21 zugeführt, die dadurch in der Lage ist, die momentan anliegenden Meßsignale dem jeweils aktivierten Meßort zuzuordnen.

Vor der eigentlichen Messung ermittelt die Steuereinheit 21 ähnlich wie im Falle des zuvor beschriebenen Ausführungsbeispiels diejenige der Photodioden 5₁ bis 5_n, bei der das für Licht der Wellenlänge λ_1 , die in einem Bereich liegt, in dem nur das Gewebewasser absorbiert, gewonnene Meßsignal für das von den Laserdioden 4₁ und 4₂ stammende Licht gleich groß ist. Die auf Basis der Ausgangssignale dieser Photodiode ermittelte Differenz der Meßsignale für die Wel-

lenlänge λ_2 , die in einem Bereich liegt, in dem das Gewebewasser und die Glukose absorbieren, ist dann wie bereits erläutert ein Maß für die Blutglukosekonzentration, und zwar ohne Einfluß der Wasserabsorption.

Im Unterschied zu den zuvor beschriebenen Ausführungsbeispielen ist im Falle des Ausführungsbeispiels gemäß den Fig. 6 und 7 nur ein einziges Heizelement 29 mit zugehörigem Temperatursensor 30 vorgesehen, das entlang des Randes des Applikators 26 verläuft und den gesamten für die Messung relevanten Bereich des Körpers des zu untersuchenden Lebewesens auf einer konstanten Temperatur hält.

Es versteht sich, daß auch der Applikator 26 derart am Körper des zu untersuchenden Lebewesens anzubringen ist, daß seine mit den Photodioden 3₁ bis 4₂ und dem Photodiodenarray 24 sowie dem Heizelement 29 und dem Temperatur 30 versehene Seite an der Körperoberfläche des zu untersuchenden Lebewesens anliegt.

Eine Zuordnung des mittels dem Photodiodenarray 24 detektierten Lichtes zu den Photodioden 3₁ und 3₂ oder 4₁ und 4₂ ist auch möglich, wenn anstelle der Pulsung in nicht dargestellter Weise eine zusätzliche Amplitudenmodulation mit einer Frequenz ω_a für die Photodioden 3₁ und 3₂ und einer Frequenz ω_b für die Photodioden 4₁ und 4₂ erfolgt. Dann ist durch phasenempfindliche Gleichrichtung eine Zuordnung des jeweils selektierten Lichtes zu den Photodioden 3₁ und 3₂ oder 4₁ und 4₂ möglich.

Da das den Körper eines zu untersuchenden Lebewesens durchlaufende NIR-Licht infolge des photoakustischen Effektes Schallwellen auslöst, kann statt der im Falle der beschriebenen Ausführungsbeispiele vorgesehenen optischen Empfangseinrichtung auch ein akustischer Detektor zur Anwendung gelangen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur nichtinvasiven optischen Bestimmung der Blutglukosekonzentration im Körper eines zu untersuchenden Lebewesens in vivo, aufweisend folgende Verfahrensschritte:
 - a) wenigstens quasi-gleichzeitiges Einstrahlen von Licht zweier diskreter Wellenlängen (λ_1 , λ_2) an einem ersten und einem von diesem verschiedenen zweiten Meßort in den Körper eines zu untersuchenden Lebewesens, wobei nur eine der beiden Wellenlängen (λ_2) im Gebiet der optischen Absorption von Glukose liegt,
 - b) Detektieren von von dem ersten Meßort stammendem, aus dem Körper des zu untersuchenden Lebewesens austretendem Licht der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2) und von von dem zweiten Meßort stammendem, aus dem Körper des zu untersuchenden Lebewesens austretendem Licht der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2),
 - c) Bildung von den Intensitäten des detektierten Lichtes der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2) entsprechenden Meßsignalen, und
 - d) Ermitteln der Blutglukosekonzentration aus den Meßsignalen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem aus den Meßsignalen eine Größe bestimmt wird, die proportional zur Differenz der Blutglukosekonzentration in dem von dem vom ersten und vom zweiten Meßort stammenden detektierten austretenden Licht durchlaufenen Gewebebereichen ist.
3. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem die aus den Meßsignalen bestimmte Größe durch eine einmalige Eichung in Einheiten der Blutglukosekonzentration kalibriert wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem eine der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 oder λ_2) derart verändert wird, daß die zu einem der beiden Meßorte gehörigen Meßsignale für die zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2) der gleichen Intensität austretenden Lichtes entsprechen, wobei die auf Grundlage der zu dem anderen Meßort gehörigen Meßsignale ermittelte Differenz der Intensitäten des Lichtes der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2) der Blutglukosekonzentration proportional ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das von dem ersten Meßort stammende austretende Licht der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2) und das von dem zweiten Meßort stammende austretende Licht der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2) derart detektiert wird, daß das von dem ersten Meßort stammende austretende Licht mit der nicht im Bereich der optischen Absorption von Glukose liegenden Wellenlänge (λ_1) wenigstens annähernd die gleiche mittlere optische Weglänge zurückgelegt, wie das von dem zweiten Meßort stammende austretende Licht mit der nicht im Bereich der optischen Absorption von Glukose liegenden Wellenlänge (λ_1), wobei die Differenz der zu der anderen Wellenlänge (λ_2) gehörigen Meßsignale der Blutglukosekonzentration proportional ist.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, bei dem die Differenz der Meßsignale durch eine einmalige Eichung für das jeweils zu untersuchende Lebewesen in Einheiten der Blutglukosekonzentration kalibriert wird.
7. Vorrichtung zur nichtinvasiven optischen Bestimmung der Blutglukosekonzentration im Körper eines zu untersuchenden Lebewesens in vivo, aufweisend:
 - a) einen ersten optischen Sender (3₁, 3₂), welcher wenigstens quasi-gleichzeitig Licht zweier diskreter Wellenlängen (λ_1 , λ_2) abgibt und dazu vorgesehen ist, das Licht der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2) an einem ersten Meßort in den Körper eines zu untersuchenden Lebewesens einzustrahlen, wobei nur eine der beiden Wellenlängen (λ_2) im Gebiet der optischen Absorption von Glukose liegt, und einen zweiten optischen Sender (4₁, 4₂), welcher wenigstens quasi-gleichzeitig zu dem ersten Sender (3₁, 3₂) Licht der gleichen zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2) wie der erste Sender (3₁, 3₂) abgibt und dazu vorgesehen ist, das Licht der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2) an einem von dem ersten verschiedenen zweiten Meßort in den Körper des zu untersuchenden Lebewesens einzustrahlen,
 - b) eine Empfangseinrichtung zum Detektieren des von dem ersten Sender (3₁, 3₂) stammenden aus dem Körper des zu untersuchenden Lebewesens austretenden Lichtes der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2) und des von dem zweiten Sender (4₁, 4₂) stammenden aus dem Körper des zu untersuchenden Lebewesens austretenden Lichtes der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2),
 - c) Mittel (17₁, 17₂, 18₁ bis 18₄) zur Bildung von dem detektierten Licht der zwei diskreten Wellenlängen (λ_1 , λ_2) entsprechenden Meßsignalen aus den Ausgangssignalen der Empfangseinrichtung, und
 - d) eine Auswerteeinheit (19) zum Ermitteln der Blutglukosekonzentration aus den Meßsignalen.

- Leerseite -

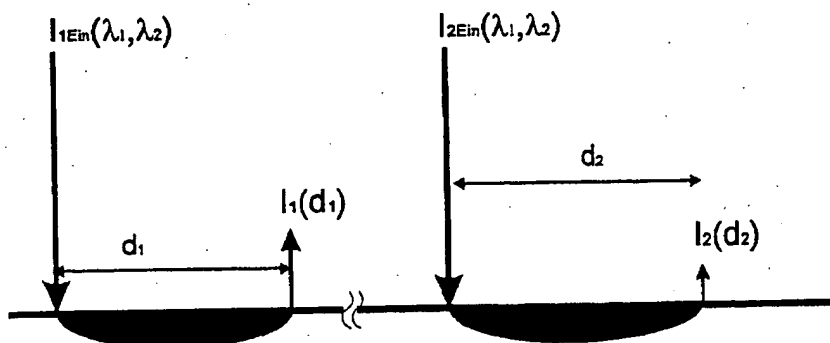


Fig. 1

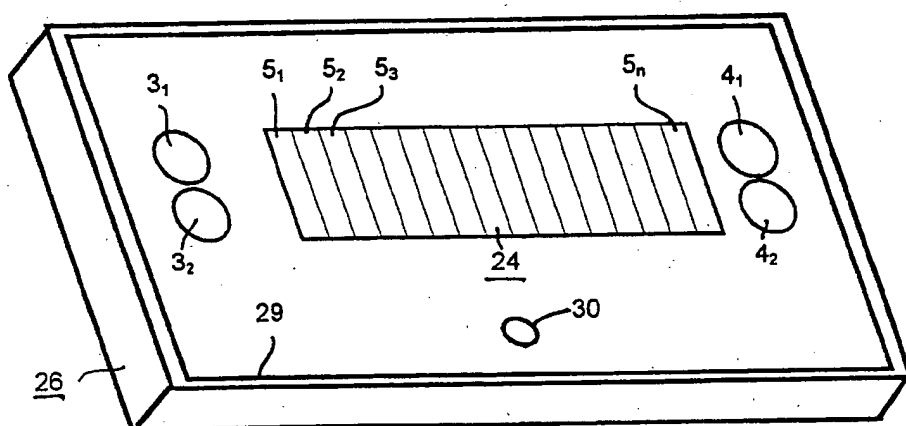


Fig. 7

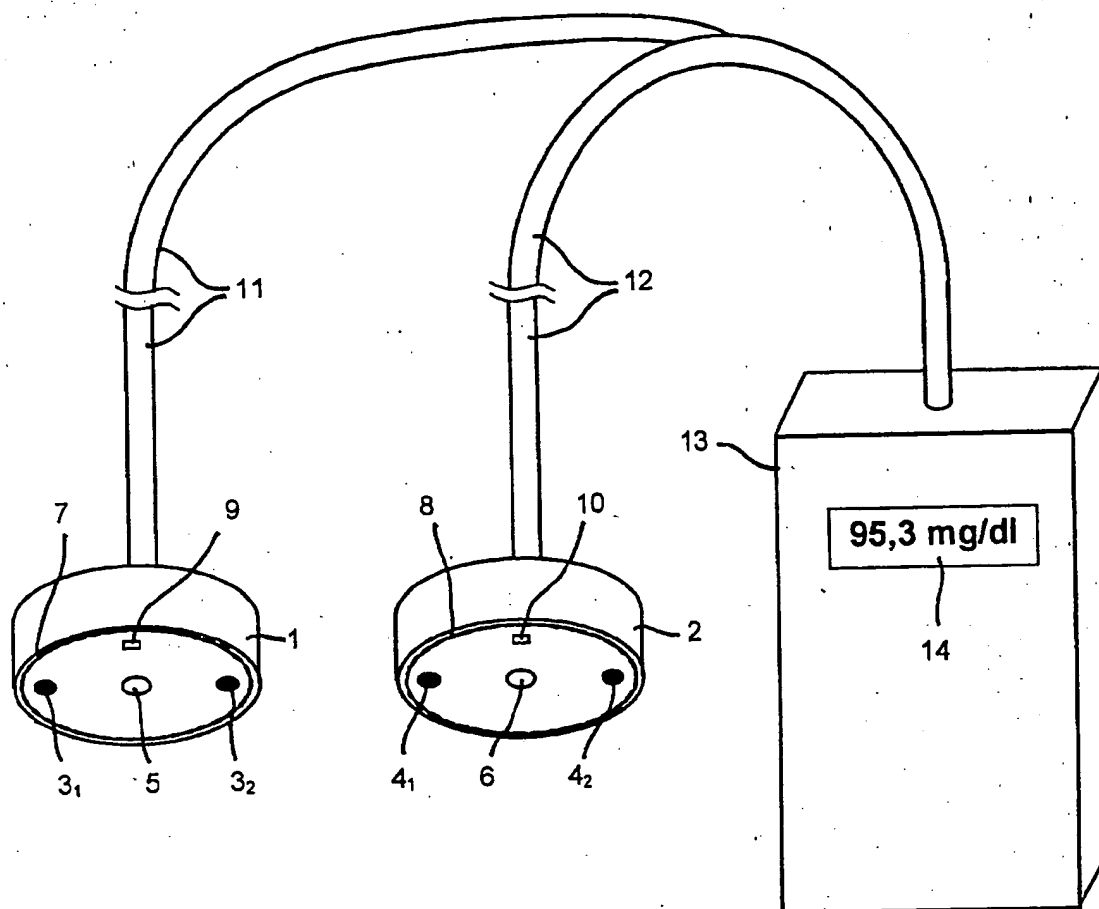


Fig. 2

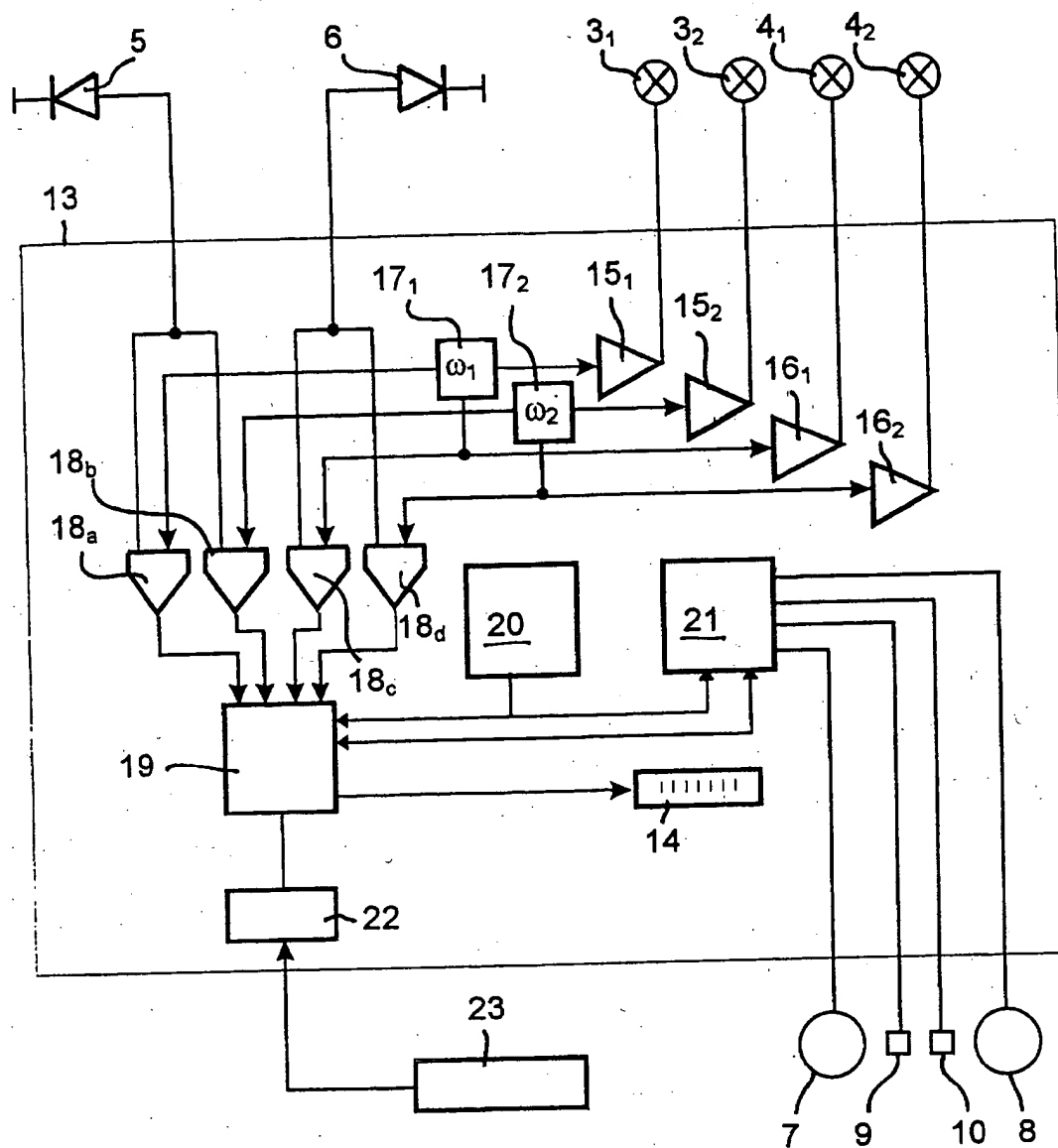


Fig 3

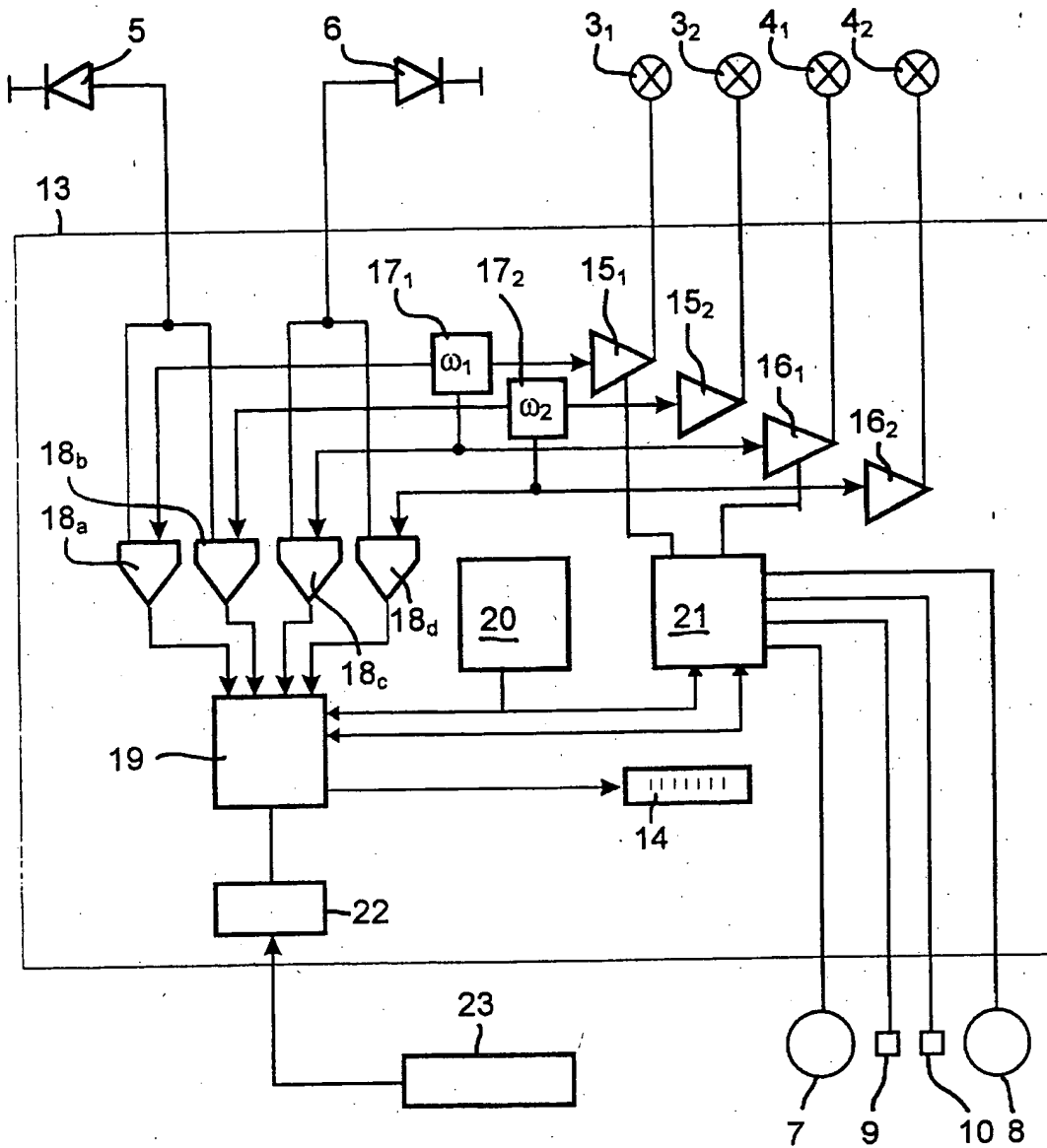


Fig. 4

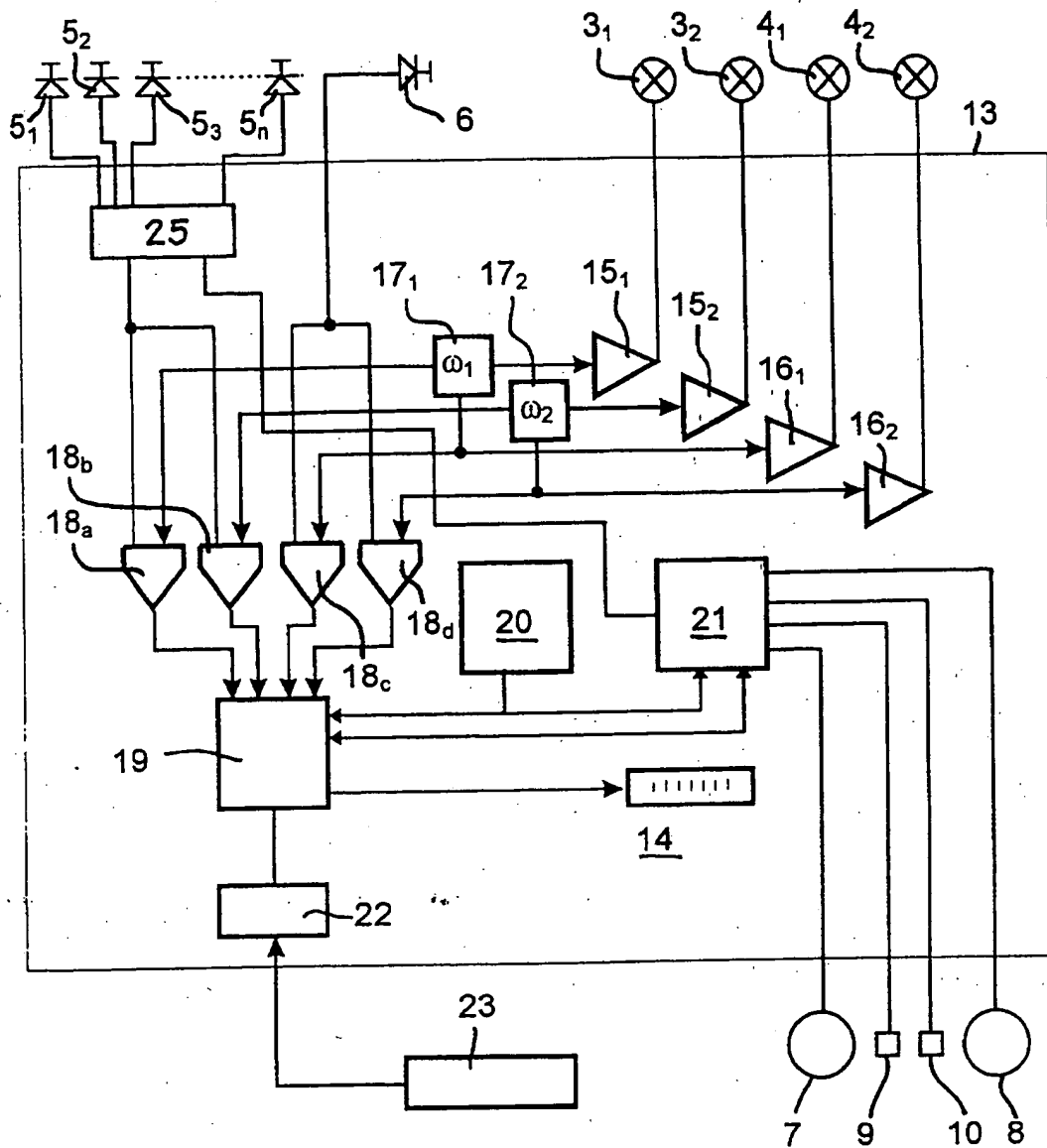


Fig. 5

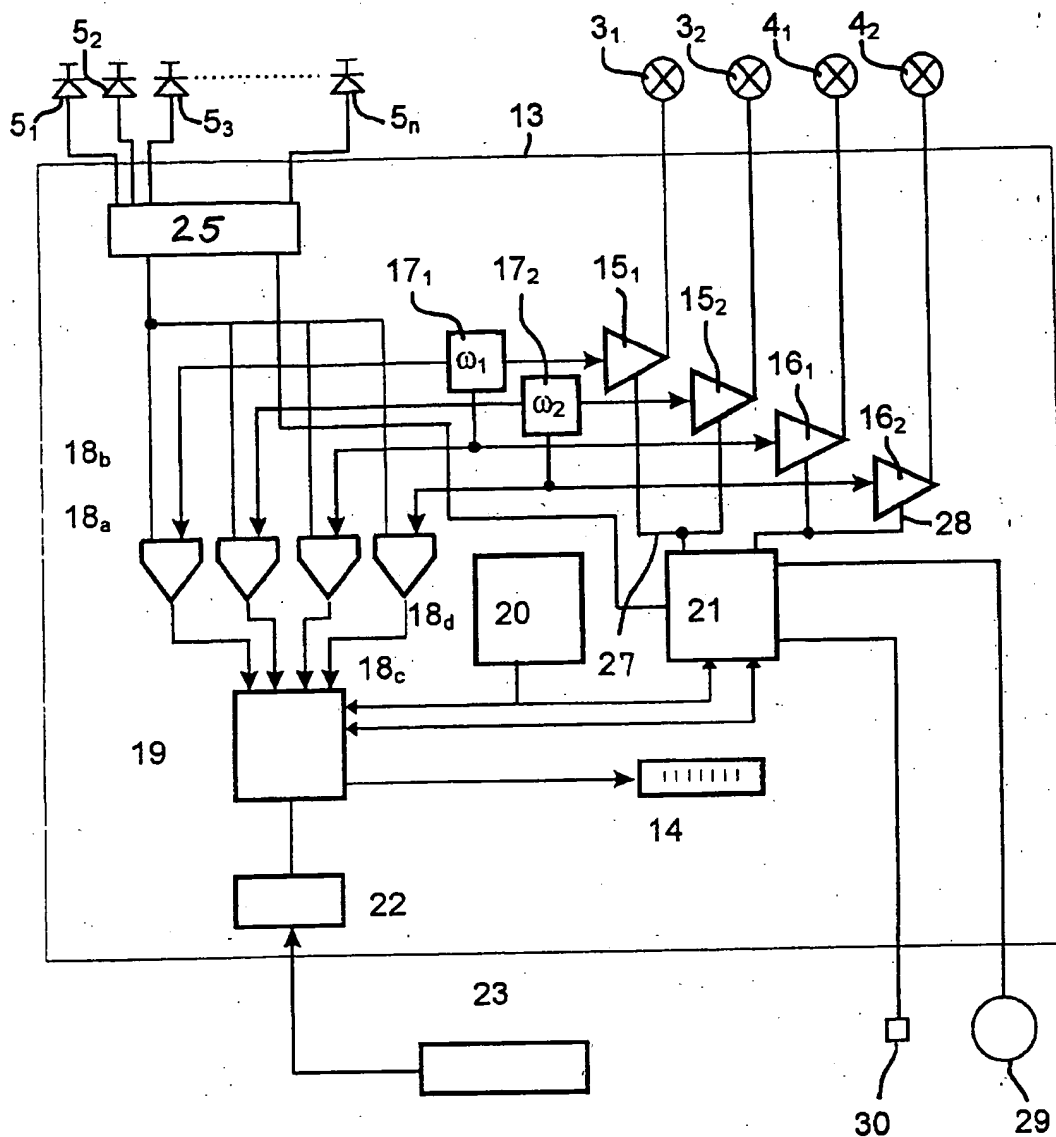


Fig. 6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.